

2型糖尿病モデルラットの糖代謝異常発現に対する田七人参摂取と運動の効果

The effect of intake of panax notoginseng and exercise on expression of glucose metabolism disorder
in a rat model of type 2 diabetes

相川 悠貴^{1,2)}, 木野村 嘉則³⁾, 兼安 真弓⁴⁾

Yuki AIKAWA, Yoshinori KINOMURA, Mayumi KANEYASU

Keywords : Panax notoginseng, Running, Type 2 diabetes, Blood glucose, Insulin
田七人参、走運動、2型糖尿病、血糖値、インスリン

【緒言】

糖代謝異常は、血糖コントロール不良の場合には網膜症や腎症といった合併症を発症するため、QOLが著しく低下する。したがって、糖代謝異常の発現を予防することは、我が国の重要な健康対策課題のひとつである。糖代謝異常はその成因により、自己免疫性および特発性にて生じる1型糖尿病、環境因子と遺伝因子が関与して生じる2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他特定の機序、疾患によるものに分類される¹⁾。環境因子は自らによって調節可能なものがあるため、環境因子に起因する2型糖尿病の予防策を立てることは重要である。

2型糖尿病の予防方法として、食事や運動といった生活習慣を改善することが挙げられる。糖代謝異常の予防、改善のための食事の基本は、適切なエネルギーとバランス良く栄養素を摂取することである。しかし、偏食が習慣となっていること、嗜好の問題、継続することの困難さなどにより目標とする食事に近づけることが難しい場合が多い。そこで、単一の食品に注目し、糖代謝異常に対して有効な成分を含む食品を摂取することによる症状の発現予防や改善効果が期待されている。

田七人参（三七人参：Panax notoginseng）は中国南西部（雲南省・四川省・広西省）を原産地とするウコギ科ニンジン属の多年草で、塊根を乾燥させたものが用いられる。古くから止血作用を有することが知られており²⁾、中国では生薬として用いられてきた³⁾。金にも換えがたい価値があるとして「金不換」とも呼ばれており⁴⁾、その価値の高さが窺える。近年、田七人参について研究が進み、田七人参粉末や抽出したサポニン

は肝保護作用、抗がん作用、抗炎症作用、止血作用、血圧上昇抑制作用⁴⁻⁶⁾などを有することが報告されている。その中で、田七人参抽出サポニンをマウスの腹腔内に投与することによる糖代謝異常の改善作用⁷⁾や、田七人参抽出サポニンをマウス繊維芽細胞3T3-L1細胞と共培養した際のインスリン刺激に伴う糖取り込み能の促進作用⁸⁾が報告されており、田七人参摂取による糖代謝異常の発現予防や改善作用が期待されている。しかし、田七人参の経口摂取による糖代謝への影響は未だ明らかにされていない。

さらに、近年では、糖代謝能を高めることが既に明らかになっている運動と^{9,10)}、他の因子の組み合わせによる糖代謝異常抑制効果についての検討が行われている。中国で生薬として用いられてきた知母の活性成分であるマンギフェリンと運動の併用は、マンギフェリン摂取単独及び運動単独よりも2型糖尿病マウスの糖代謝異常の改善に強い効果を示したと報告されている¹¹⁾。田七人参は、マンギフェリンと同じく中国で生薬として用いられ、糖代謝異常の改善作用が期待されており、中国の古典で滋養強壮、強精、抗疲労等の効能を有すると記載されている⁴⁾ため、運動との併用による相乗的な効果が期待される。しかし、糖代謝に対する田七人参摂取と運動の併用効果の影響は、未だ明らかになっていない。

そこで、本研究では、2型糖尿病モデルOLETFラットを用いて、糖代謝異常発現予防に対する田七人参摂取単独および運動との併用効果について検討することを目的とした。

1) 三重短期大学 生活科学科 食物栄養学専攻

2) 山口県立大学生活科学部栄養学科

3) 愛知東邦大学人間健康学部人間健康学科

4) 山口県立大学看護栄養学部栄養学科

Department of Science of Living, Tsu City College,

Faculty of Life Science, Yamaguchi Prefectural University

Faculty of Human Health, Aichi Toho University

Faculty of Nursing and Human Nutrition, Yamaguchi Prefectural University

【方法】

1. 実験動物及び飼育方法

実験動物として 4 週齢の Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットの雄を用いた。OLETF ラットは大塚製薬徳島研究所から供給を受けた。OLETF ラットは遺伝的に過食による肥満からインスリン非依存型糖尿病を発症する 2 型糖尿病のモデルラットである^{12,13)}。先行研究では、OLEEF ラットは対象系統である Long-Evans Tokushima Otsuka ラットと比較して、5 週齢時に血糖値が有意な高値となり、8 週齢時には血漿インスリン値が有意な高値となることが確認されている¹³⁾。

1 週間飼育後、標準食の安静（標準＋安静）群（n=4）、田七人参添加食の安静（田七＋安静）群（n=4）、標準食の運動（標準＋運動）群（n=5）、田七人参添加食の運動（田七＋運動）群（n=5）の 4 群に分け、6 週間飼育を行った後、解剖した。

表1 食餌組成(1000gあたり)

	標準食(AIN-93)	田七人参添加食
α -コーンスターチ	397.486	367.486
カゼイン	200.000	200.000
β -コーンスターチ	132.000	132.000
スクロース	100.000	100.000
大豆油	70.000	70.000
セルロース	50.000	50.000
ミネラル混合(AIN-93G)	35.000	35.000
ビタミン混合(AIN-93G)	10.000	10.000
L-シスチン	3.000	3.000
重酒石酸コリン	2.500	2.500
Tert-butylhydroquinone	0.014	0.014
田七人参粉末	—	30.000
合計	1000.000	1000.000

実験食は、標準食として AIN-93 標準飼料を、田七人参添加食として 3% 添加となるよう α -コーンスターチを田七人参粉末に置換した飼料を自由摂食させた。飲水は水道水を自由摂取させた。食餌組成を表 1 に示した。

運動群を個別に回転車ケージに入れ、自発的に走行させた。周囲 1m の回転車ケージ (NATSUME) を 4 台、周囲 1.2m の回転車ケージ (日本クレア) に 6 台用いた。1 日の走行距離を毎日記録した。

飼育環境条件は温度 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $60 \pm 10\%$ 、照明は 12 時間の明暗切り替え (明期 8:00~20:00、暗期 20:00~8:00) とした。摂食量及び体重を、週 1 回測定した。

2. 採血及び血漿グルコース測定

毎週、摂食時及び 12 時間絶食時に尾静脈より採血した。採取した血液をヘパリン処理されたヘマトクリット毛细管 (Drummond Scientific Company) に回収し、6000rpm で 5 分間遠心することにより血漿を得た。血漿グルコースは、グルコース CII テストワコー (ムタローゼ・GOD 法) (和光純薬工業株式会社) を用い、島津分光光度計 UV-1200 (株式会社島津製作所) により吸光度を測定し (測定波長 505nm)、検量線より算出した。

3. グルコース負荷試験

実験開始 6 週目に 18 時間絶食させた後、2g/kg B.W. のグルコース (和光純薬株式会社) 水溶液をゾンデにて経口投与し、投与前および投与後 30 分、60 分、120 分に尾静脈より採血し、血漿グルコースおよび血漿インスリンを測定した。測定した値より、グルコース負荷試験における血糖値曲線下面積及び血漿インスリン値曲線下面積を算出した。

4. 血漿インスリン測定

血漿インスリンは、インスリン測定キット (森永生科学研究所) により Microplate Fluorescence Reader (株式会社セントラル科学貿易) を用いて吸光度を測定し (測定波長 主波長 490nm、副波長 630nm)、検量線より算出した。

5. 解剖時の採血及び臓器重量、筋重量の測定

ラットをネンブタール麻酔下 ($0.1\text{ml}/100\text{g B.W.}$) にて開腹し、下大動脈より採血し、脱血した後、肝臓、腎臓、脾臓、副睾丸周囲脂肪、ヒラメ筋及び足底筋を摘出し、重量を測定した。血液をヘパリン添加採血管 (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社) に入れ、2500rpm で 10 分間遠心し、血漿を採取した。血漿は測定まで -80°C で凍結保存した。

6. 血漿トリグリセライド、総コレステロール、遊離脂肪酸、アディポネクチンの測定

血漿トリグリセライドは、トリグリセライド G-テストワコー (GPO・DAOS 法) (和光純薬株式会社) を用い、吸光度を測定し (測定波長 600nm)、検量線より算出した。血漿総コレステロールは、コレステロール E-テストワコー (コレステロールオキシダーゼ・DAOS 法) (和光純薬株式会社) を用い、吸光度を測定し (測定波長 600nm)、検量線より算出した。血漿遊離脂肪酸は、NEFAC テストワコー (ACS・ACOD 法) (和光純薬株式会社) を用い、吸光度を測定し (測定波長 550nm)、検量線より算出した。血漿アディポネクチン濃度は、Adiponectin (rat) ELISA Kit (AdipoGen, Inc.) を用い、

表2. 摂食量、走行距離、体重

	安静+標準	安静+田七	運動+標準	運動+田七	二元配置分散分析		
					田七	運動	交互作用
摂食量 (g/day)	26.6 ± 1.0	26.9 ± 1.2	24.3 ± 1.3	23.0 ± 0.9	ns	p<0.05	ns
走行距離 (km/day)	-	-	5.0 ± 0.2	5.1 ± 0.2	-	-	-
最終体重 (g)	358 ± 24	365 ± 13	312 ± 8	309 ± 12	ns	p<0.05	ns

値は平均値±標準誤差で示す。

Microplate Fluorescence Reader（株式会社セントラル科学貿易）を用いて吸光度を測定し（測定波長 440nm）、検量線より算出した。

7. 統計処理

本実験により得たデータを平均値±標準誤差で表した。また、二元配置分散分析後に Tukey の多重比較検定を用い、有意水準 5% で統計的に有意とした。

8. 法令等の遵守への対応

本実験は、「動物実験の適切な実施に向けたガイドライン」（2006 年 6 月 1 日、日本学術会議）に従い、研究計画を山口県立大学生命倫理委員会に申請し、承認を受けた後、行った。

【結果】

1. 摂食量、走行距離、体重

飼育期間中の平均摂食量、走行距離、最終体重を表 2 に示した。各項目とも、田七摂取と運動の交互作用と田七摂取の主効果による影響が認められなかった。飼育期間中の平均摂食量、最終体重は、運動の主効果により低値を示した。走行距離は、運動の主効果による影響が認められなかった。

さらに、1 週毎の摂食量、体重を図 1 に示した。どちらの項目とも、田七摂取と運動の交互作用と田七摂取の主効果による影響が認められなかった。摂食量は、2 週目に、運動の主効果により低値を示した。体重は、1 週目、2 週目、3 週目、6 週目に、運動の主効果により低値を示した。

2. 血漿グルコース、血漿インスリン

1 週毎の血漿グルコース、3 週目、6 週目の血漿インスリンの変化を図 1 に示した。血漿グルコース値は、3 週目に、田七摂取と運動の交互作用を示し、標準+運

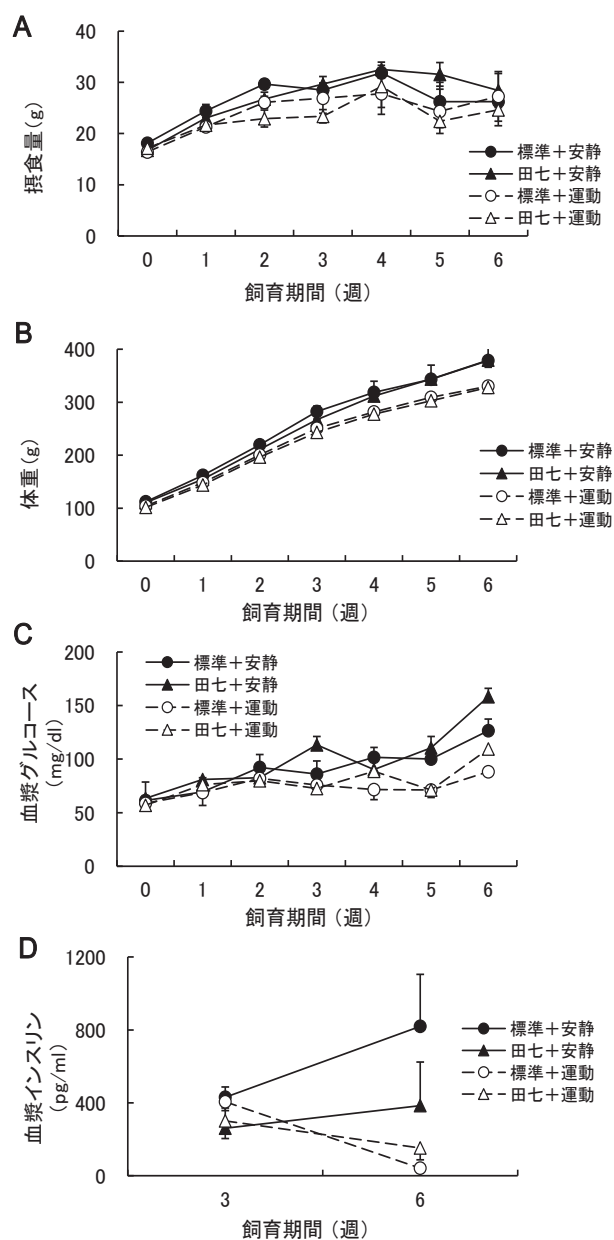


図1. 摂食量、体重、血漿グルコース、血漿インスリンの変化
A: 摂食量、B: 体重、C: 血漿グルコース、D: 血漿インスリン。点は平均±標準誤差で示す。

動群と田七+運動群は田七+安静群と比較して有意な低値を示した。5週目に、運動の主効果により低値を示した。6週目に、運動の主効果により低値を示し、田七摂取の主効果により高値を示した。血漿インスリンは、田七摂取と運動の交互作用と田七摂取の主効果による影響が認められなかったものの、6週目に、運動の主効果により低値を示した。

3. グルコース負荷試験における血漿グルコース、血漿インスリン

6週目に行ったグルコース負荷試験における血漿グルコース、血漿インスリンの経時変化と、それぞれの曲線化面積を図2に示した。血漿グルコースは、各時点で、運動の主効果により低値を示した。さらに、グルコース負荷前に、田七摂取の主効果により高値を示した。血漿グルコース曲線化面積は、運動の主効果により低値を示した。

血漿インスリンは、グルコース負荷前に、運動の主効果により低値を示した。さらに、負荷後60分、120分に、田七摂取と運動の交互作用を示し、田七+安静群、標準+運動群、田七+運動群は標準+安静群と比較して有意な低値を示した。血漿インスリン曲線化面

積は、田七摂取と運動の交互作用を示し、田七+安静群、標準+運動群、田七+運動群は標準+安静群と比較して有意な低値を示した。

4. 解剖時の臓器重量及び筋重量

解剖時の臓器重量及び筋重量を表3に示した。副睾丸周囲脂肪、肝臓、腎臓、ヒラメ筋、足底筋は、田七摂取と運動の交互作用と田七摂取の主効果による影響が認められなかった。副睾丸周囲脂肪、肝臓は、運動の主効果により低値を示し、腎臓、ヒラメ筋は、運動の主効果により高値を示した。

5. 血漿生化学データ

血漿アディポネクチン、遊離脂肪酸、トリグリセリド、総コレステロール値を表4に示した。各項目とも、田七摂取と運動の交互作用と田七摂取の主効果による影響が認められなかった。アディポネクチン、遊離脂肪酸、総コレステロール値は運動の主効果により低値を示した。

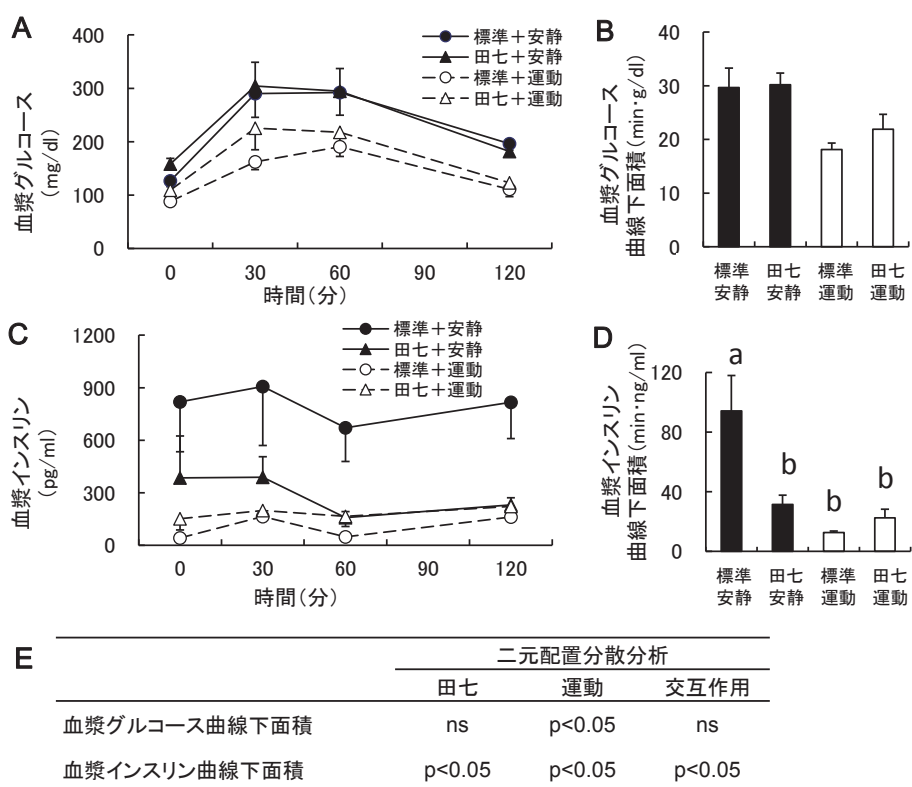


図2. グルコース負荷試験における血漿グルコース、血漿インスリン

A: 血漿グルコースの変化、B: 血漿グルコース曲線下面積、C: 血漿インスリンの変化、D: 血漿インスリン曲線下面積、E: 血漿グルコース曲線下面積と血漿インスリン曲線下面積の二元配置分散分析結果。

点は平均±標準誤差で示す。グラフDのアルファベットマークは有意差を示し、aはbに対し高値となったことを示している。

表3. 臓器重量、筋重量

	安静+標準	安静+田七	運動+標準	運動+田七	二元配置分散分析		
					田七	運動	交互作用
副睾丸周囲脂肪 (g)	5.7 ± 1.0	7.6 ± 0.5	2.6 ± 0.2	2.5 ± 0.4	ns	p<0.05	ns
肝臓 (g)	10.5 ± 0.9	9.7 ± 0.6	8.7 ± 0.3	8.2 ± 0.4	ns	p<0.05	ns
腎臓 (g)	2.6 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.7 ± 0.1	2.6 ± 0.1	ns	p<0.05	ns
ヒラメ筋 (mg)	95 ± 4	98 ± 2	121 ± 4	111 ± 5	ns	p<0.05	ns
足底筋 (mg)	293 ± 11	298 ± 5	312 ± 9	292 ± 11	ns	ns	ns

値は平均値±標準誤差で示す。

表4. 血漿生化学データ

	安静+標準	安静+田七	運動+標準	運動+田七	二元配置分散分析		
					田七	運動	交互作用
血漿アディポネクチン (μg/ml)	8.6 ± 1.9	12.3 ± 0.6	6.7 ± 0.2	8.3 ± 0.6	ns	p<0.05	ns
血漿遊離脂肪酸 (mEq/L)	0.85 ± 0.15	0.97 ± 0.10	0.74 ± 0.08	0.62 ± 0.09	ns	p<0.05	ns
血漿トリグリセリド (mg/dl)	50 ± 12	59 ± 11	43 ± 6	28 ± 5	ns	ns	ns
血漿総コレステロール (mg/dl)	95 ± 11	90 ± 4	68 ± 3	70 ± 4	ns	p<0.05	ns

値は平均値±標準誤差で示す。

【考察】

本研究では、2型糖尿病モデルの OLETF ラットを用いて、糖代謝異常発現に対する田七人参単独摂取および運動との併用効果について検討することを目的とした。結果、田七摂取は、血漿グルコースやインスリン抵抗性に影響を与える生化学因子に影響を与えなかったが、グルコース負荷試験における血漿インスリン曲線下面積を低値とした。運動は、血漿グルコースや血漿インスリンを低値とした。田七摂取と運動の交互作用は、グルコース負荷試験における血漿インスリン曲線下面積に対して生じ、田七摂取や運動単独により低値となるものが、両者が組み合わさることにより単独の効果を足し合わせた程の低値を導かなくなることが明らかになった。

田七人参摂取は、平均摂食量に有意な影響を与えなかった（表 2）（図 1）。このことから、田七人参を添加したことによる飼料の香りや味への影響は無かったと考えられる。田七人参由来のサポニンを腹腔内に投与すると過食を抑制し、体重の上昇を抑制する作用が報告されている⁷⁾が、本研究での飼料中からの田七人参

摂取では、摂食量について有意な差は認められなかった。これにより、体重も田七人参摂取による影響は認められなかったと考えられる。一方で、体重は、運動の主効果により安静より低値となった。OLETF ラットは過食による肥満から糖代謝異常を発現するラット¹²⁾である。運動により消費エネルギーが増加したことで、体重増加を緩やかにしたと考えられる。また、走行距離は、標準+運動群と田七+運動群との間に有意な差異を認めなかった。中国の古典で田七人参は滋養強壮、強精、抗疲労といった効能があると記載されている⁴⁾ことから、田七人参摂取による走行距離の増加の可能性が考えられたが、本研究において、その効果は認められなかった。

田七人参摂取は、空腹時の血漿グルコースを高値とし、血漿インスリン、糖負荷試験時の血漿グルコース影響を与えなかった（図 1）（図 2）。一方で、糖負荷試験時の血漿インスリン曲線下面積を低値とした。インスリンは骨格筋や脂肪細胞における糖取り込みや肝臓でのグリコーゲン合成を促進させ、糖新生を抑制する¹⁴⁾。しかし、インスリン感受性が低下すると、血糖上昇に対して通常のインスリン分泌量では糖取り込みが

十分に行われなくなり、高血糖を生じる。さらに、高血糖状態が持続すると高血糖を是正するためインスリン分泌が亢進し、高インスリン血症が生じる。インスリン分泌亢進状態が続くと膵臓は疲弊し、インスリン分泌量が低下する。そうすると、さらなる高血糖を引き起こすという悪循環が生じる¹⁵⁾。血中インスリン値は、OLETF ラットの対照系統の正常モデルラットである LETO ラットと比較して、OLETF ラットにおいて8週齢以降に有意な上昇を認め、32週齢以降は分泌が低下し有意な差異を認めなかったと報告されている¹³⁾。本研究では、グルコース負荷試験を行った時はOLETF ラットが11週齢の時であり、インスリン分泌が亢進している時である。この時において、田七人参摂取によりインスリン分泌上昇を抑制する傾向を認めたことは、膵臓が疲弊したことによるものではなく、インスリン感受性が高まったことによるものと考えられる。これらのことから、田七人参は、インスリン感受性を高め、インスリン抵抗性の発現を抑制する作用を有する可能性が示唆される。しかし、空腹時およびグルコース負荷試験時における血漿グルコースに対して田七人参摂取による低下効果を認めなかったことから、田七人参摂取が糖代謝に及ぼす影響について、今後さらに検討をする必要がある。

運動は、空腹時の血漿グルコース値、血漿インスリン値を低値にした(図1)。さらに、グルコース負荷試験における血漿グルコース、血漿インスリンを低値にした(図2)。これまでに、運動は糖代謝能を高めることが明らかになっており^{9,10)}、本研究の糖代謝異常発現期のOLETF ラットにおける自発走運動でも、同様の効果が認められた。一方で、田七人参摂取と運動の併用は、血漿グルコースや血漿インスリン値を低値とせず、糖代謝異常発現を予防しない可能性が示された。

内臓脂肪の増加は遊離脂肪酸やTNF- α の分泌増加、アディポネクチンの分泌低下などによりインスリン抵抗性を引き起こすことが報告されている¹⁶⁾。本研究で、内臓脂肪量の指標として用いた副睪丸周囲脂肪周囲重量¹⁷⁾は、安静群と比較して運動群において有意な減少を認めたことから(表3)、運動は内臓脂肪を減少させ、インスリン抵抗性を改善したと考えられる。また、ヒラメ筋重量は運動により高値となった。これは、堀田ら¹⁸⁾やAikawa *et al.*¹⁹⁾の報告と一致する。自発走運動は筋の量的変化だけではなく、骨格筋細胞膜上のGLUT4を増加させることが報告されている²⁰⁾。これらのことから、本研究において自発的走運動は内臓脂肪の減少によるインスリン感受性を高める作用と、筋量の増加及び細胞膜上のGLUT4の増加により糖取り込み能が高まり、グルコース負荷試験における糖代謝異常の発現予防につながったものと考えられる。

アディポネクチン、遊離脂肪酸は運動の主効果により低値を示した(表4)。遊離脂肪酸及びアディポネク

チンはインスリン抵抗性に関わる因子として知られている^{21,22)}。脂肪細胞が増大することにより分泌が促進される遊離脂肪酸は骨格筋や肝臓内のインスリン受容体をリン酸化し、インスリンシグナル伝達の不全を引き起こすことにより、インスリン抵抗性を惹起させる²¹⁾。一方、アディポネクチンは、骨格筋での糖取り込みの促進、肝臓での糖新生の抑制作用によりインスリン抵抗性を改善させる作用があり、脂肪細胞が肥大化すると分泌が減少するものである²²⁾。アディポネクチンの減少はインスリン抵抗性を引き起こすことが考えられている。本研究での運動は、糖代謝異常発現を予防しており、遊離脂肪酸はその説明因子となる得る結果になったが、アディポネクチンは説明因子とならない結果になった。今後、ラットにおけるアディポネクチンと内臓脂肪、糖代謝の関係をより深く検討する必要がある。また、田七人参摂取は遊離脂肪酸、アディポネクチンに影響を与えておらず、グルコース負荷試験におけるインスリン曲線下面積を低値とした説明因子を本研究では発見できなかった。

血漿トリグリセライド、血漿コレステロールは標準+安静群と田七+安静群との間に有意な差は認められなかった。この結果は、小川ら⁶⁾の田七人参の経口摂取は血清脂質含量への影響を認めなかったという報告に一致するものであり、血漿遊離脂肪酸も差が認められなかったことから、田七人参摂取による血漿脂質への影響はほとんどないものと考えられる。

本研究の限界として、標本数が少ないことがある。このことは、統計的な差の検出力を弱めた。また、田七人参摂取が糖代謝異常の発現に影響を与えなかった要因として、摂取量が少ないことや、摂取期間が少ないことが可能性として挙げられる。今後、摂取量を増加させての検討や、摂取期間を増加させての検討が必要である。

以上のことより、田七人参摂取はインスリン抵抗性の増加を抑制する可能性が示唆された。また、運動は、耐糖能異常の発現抑制、内臓脂肪の減少、筋量の増加によって2型糖尿病発症に伴う糖代謝異常の発現を抑制することが示唆された。一方で、糖代謝に対する田七人参摂取と運動の併用効果は少ないものと推察された。

【謝辞】

本研究の実施にあたり、研究にご協力いただきました故眞竹昭宏氏に深謝申し上げます。

【引用文献】

- 1) 西理広：糖尿病病型分類のあゆみ，新時代の糖尿病学（1）一病因・診断・治療研究の進歩―，日本臨

- 牀社. 66 : 230-231, 2008.
- 2) 難波恒雄: 田七人参の魅力. *Biotherapy*. 14: 999-1008, 2000.
- 3) 山田雅英, 湯浅安夫, 宇高由美子, 竹内一男: 田七人参の頭数による品質評価. *医薬と生物学*. 137 : 145-150, 1998.
- 4) 栗原久, 丸山悠司, 赤瀬智子, 嶋田努, 油田正樹: 田七人参の薬理活性物質の探索—薄層および高速液体クロマトグラフィーによる田七人参と人参の成分の比較分析. *日本高齢者福祉学会誌*. 3: 145-155, 2008.
- 5) 牛島光保, 樫本尚樹, 許榮海: 田七人参の肝保護・抗炎症作用. *日本未病システム学会雑誌*. 9(2) : 307-309, 2003.
- 6) 小川博, 堺通子, 高寺恒慈, 目黒忠道: 田七人参粉末投与が SHRSP (脳卒中自然発症性高血圧自然発症ラット) の血圧ならびに脂質代謝に及ぼす影響. *日本栄養・食糧学会誌*. 50(2) : 127-132, 1997.
- 7) Chen ZH, Li J, Liu J, Zhao Y, Zhang P, Zhang MX, Zhang L : Saponins isolated from the root of panax notoginseng showed significant anti-diabetic effects in KK-A^y mice. *Am J Chin Med*. 36(5) : 939-51, 2008.
- 8) Kim JJ, Xiao H, Tan Y, Wang ZZ, Paul Seale J, Qu X : The effects mechanism of saponins of panax notoginseng on glucose metabolism in 3T3-L1 Cells. *Am J Chin Med*. 37(6) : 1179-89, 2009.
- 9) 押田芳治: 糖代謝に及ぼす運動の効果, 新時代の糖尿病学(3)—病因・診断・治療研究の進歩—. *日本臨牀社*. 66 : 206-212, 2008.
- 10) 星野武彦: 2型糖尿病患者における運動療法, 新時代の糖尿病学(3)—病因・診断・治療研究の進歩—. *日本臨牀社*. 66 : 230-234, 2008.
- 11) 岩本直樹: マンギフェリンの2型糖尿病運動療法の効果に及ぼす影響についての研究. *鈴鹿医療科学大学紀要*. 9 : 254-255, 2002.
- 12) 河野一弥, 平嶋司, 森茂人: 糖尿病が長期間持続し合併症を伴う OLETF ラットのモデル動物としての有用性. *アニテクス*. 5 : 186-190, 1994.
- 13) 野口周也, 大野恭裕, 青木矩彦: 2型糖尿病モデル Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットにおける副腎皮質機能低下. *近畿大医誌*. 32 : 11-19, 2007.
- 14) 小川渉: インスリンの生物学的作用の多様性, 新時代の糖尿病学(1)—病因・診断・治療研究の進歩—. *日本臨牀社*, 66, pp236-240, 2008.
- 15) 病気が見える vol.3 糖尿病・代謝・内分泌 第2版. 医療情報科学研究所 編, メディックメディア, pp17-21, 2008.
- 16) 門脇孝: 新時代の糖尿病学(1)—病因・診断・治療研究の進歩—. *日本臨牀社*, 66, pp59-69, 2008.
- 17) 的場秀樹, 佐藤光将: 普通食あるいは高脂肪食で飼育されたラットの内臓脂肪重量、安静時代謝および骨格筋の酵素活性. *日本運動生理学雑誌*, 6, 83-91, 1999.
- 18) 堀田昇, 石河利寛, 内藤久士, 藤沢政美: 強制運動および自発運動がラットの前肢および後肢の骨格筋に及ぼす影響. *健康科学* 12, 143-149, 1990.
- 19) Aikawa Y, Agata U, Kakutani Y, Kato S, Noma Y, Ogata H, Ezawa I, Omi N : The preventive effect of calcium supplementation on weak bones caused by the interaction of exercise and food restriction in young female rats during the period from acquiring bone mass to maintaining bone mass. *Calcif Tissue Int*. 98(1) : 94-103, 2016.
- 20) 宇野智子, 佐藤祐造: 身体トレーニング効果の生化学的評価—euglycemic clamp 法を用いた検討—. *愛知学院大学心身科学部紀要*, 1, 75-83, 2005.
- 21) 田村好史, 佐藤文彦, 河村隆造: 新時代の糖尿病学(1)—病因・診断・治療研究の進歩—. *日本臨牀社*, 66, 466-470, 2008.
- 22) 山内敏正, 門脇孝: メタボリックシンドローム—病因解明と予防治療の最新戦略—. *日本臨牀社*, 64, pp132-138, 2006.